

BỘ Y TẾ
CỤC QUẢN LÝ DƯỢC

CỘNG HÒA XÃ HỘI CHỦ NGHĨA VIỆT NAM
Độc lập - Tự do - Hạnh phúc

Số: 17155/QLD-CL
V/v bổ sung hồ sơ công bố thuốc có
chứng minh TĐSH

Hà Nội, ngày 20 tháng 10 năm 2017

Kính gửi:

Căn cứ Thông tư số 08/2010/TT-BYT ngày 26/4/2010 của Bộ Y tế hướng dẫn báo cáo số liệu nghiên cứu sinh khả dụng/tương đương sinh học trong đăng ký thuốc;

Căn cứ Quyết định số 2962/QĐ-BYT ngày 22/8/2012 của Bộ trưởng Bộ Y tế về việc ban hành Quy định tạm thời về các tài liệu cần cung cấp để công bố các danh mục thuốc biệt dược gốc, thuốc tương đương điều trị với thuốc biệt dược gốc, thuốc có tài liệu chứng minh tương đương sinh học và Quyết định số 1545/QĐ-BYT ngày 08/5/2013 của Bộ Y tế về việc sửa đổi, bổ sung Quyết định số 2962/QĐ-BYT ngày 22/08/2012 của Bộ Y tế về việc ban hành Quy định tạm thời về các tài liệu cần cung cấp để công bố các danh mục thuốc biệt dược gốc, thuốc tương đương điều trị với thuốc biệt dược gốc, thuốc có tài liệu chứng minh tương đương sinh học;

Căn cứ ý kiến của Hội đồng xét duyệt danh mục thuốc biệt dược gốc, thuốc có tương đương điều trị với thuốc biệt dược gốc và thuốc có chứng minh tương đương sinh học của Bộ Y tế tại buổi họp ngày 18/10/2017,

Cục Quản lý Dược thông báo về việc xem xét hồ sơ đề nghị công bố thuốc có tài liệu chứng minh tương đương sinh học của doanh nghiệp như sau:

Phụ lục 1: Danh mục hồ sơ công bố thuốc có tài liệu chứng minh tương đương sinh học cần bổ sung, giải trình;

Phụ lục 2: Danh mục hồ sơ công bố thuốc có tài liệu chứng minh tương đương sinh học không đạt yêu cầu.

Đề nghị các doanh nghiệp căn cứ các ý kiến yêu cầu bổ sung và/hoặc giải trình tại Phụ lục 1 kèm theo công văn này để bổ sung hồ sơ đề nghị công bố danh mục thuốc theo quy định.

(Các Phụ lục được đăng tải trên trang thông tin điện tử của Cục Quản lý Dược, địa chỉ: <http://www.dav.gov.vn> - Mục Quản lý giá thuốc/Thông tin đấu thầu).

Cục Quản lý Dược thông báo để các doanh nghiệp biết và thực hiện./.

Nơi nhận:

- Như trên;
- Thứ trưởng Trương Quốc Cường (để b/c);
- Website Cục Quản lý Dược; ✓
- Lưu: VT, CL (2b).

**KT. CỤC TRƯỞNG
PHÓ CỤC TRƯỞNG**



Nguyễn Tất Đạt

PHỤ LỤC 1. HỒ SƠ ĐỀ NGHỊ BỔ SUNG, GIẢI TRÌNH

(Ban hành kèm theo Công văn số 17155 /QLD-CL ngày 20/10/2017 của Cục Quản lý Dược)

TT	Mã hồ sơ	Tên thuốc, SĐK	Hàm lượng, quy cách	Cơ sở sản xuất	Thuốc đối chứng	Nơi thử nghiệm	Ý kiến Tổ chuyên gia
1	42/BE-17	Zoamco 40mg VD-22290-15	Atorvastatin (dưới dạng Atorvastatin calci trihydrat) 40mg Hộp 2 vỉ x 15 viên nén bao phim	Công ty cổ phần Pymepharco 166-170 Nguyễn Huệ, Tp. Tuy Hòa, Tỉnh Phú Yên	Viên nén LIPTOR®40mg	VKNT Tp. HCM	Bổ sung giá trị Power của nghiên cứu để xem xét việc giải trình lý do và căn cứ áp dụng khoảng tin cậy 90% với giới hạn mở rộng ngoài khoảng 80-125% thông thường (khoảng tin cậy 90% của Cmax với Atorvastatin từ 76,35%-106,90%).
2	41/BE-17	Midantin 500/62,5 VD-26902-17	Amoxicilin (dưới dạng Amoxicilin trihydrat) 500mg; Acid Clavulanic (dưới dạng Kali clavulanat: cellulose vi tinh thể tỉ lệ 1:1) 62,5mg Hộp 12 gói x 3gam bột pha hỗn dịch uống	Công ty cổ phần dược phẩm Minh Dân Lô E2, đường N4, KCN Hòa Xá, xã Lộc Hòa, Tp. Nam Định, tỉnh Nam Định	Augmentin®500 mg/62,5mg	VKNT Tp. HCM	- Giải trình lý do việc lựa chọn cỡ mẫu nghiên cứu là 12. - Bổ sung các kết quả: độ đúng của các điểm thuộc đường chuẩn; số liệu gốc của kết quả xác định LLOQ; giá trị % độ đúng, độ chính xác ngày; độ ổn định của dung dịch chuẩn gốc; hiệu suất chiết của nội chuẩn; độ ổn định của dung dịch chuẩn nội gốc. - Trình bày lại đường biểu diễn giá trị chuyển log của nồng độ thuốc theo thời gian của từng người tình nguyện. - Bổ sung giá trị power cụ thể của mỗi thông số.
3	93/BE-15	Dopegyt VN-13124-11	Methyldopa 250mg Hộp 10 vỉ x 10 viên nén bao phim	Egis Pharmaceuticals PLC 9900 Kormend, Mátyas kiraly ut 65, Hungary	Aldomet 250mg tablet Frosst Iberica, Madrid, Spain	DRC Drug Research Center Ltd., Balatonfured, H-8230, Gyógytér 2, Hungary	- Báo cáo kết quả so sánh độ hòa tan giữa thuốc thử và thuốc đối chứng chưa đáp ứng yêu cầu, không có số liệu gốc; - Chưa bổ sung bảng ANOVA và so sánh Tmax (đã bổ sung giá trị power > 88%);

TT	Mã hồ sơ	Tên thuốc, SDK	Hàm lượng, quy cách	Cơ sở sản xuất	Thuốc đối chứng	Nơi thử nghiệm	Ý kiến Tổ chuyên gia
4	54/BE-15	LP.Cyl Forte VN-17342-13	Gabapentin 300mg Hộp 6 vỉ x 10 viên nang cứng	Atlantic Pharma- Produceos Farmaceuticas S.A (Fab. Abruñheira) Rua da Tapada Grande, 2 2710-089 Sintra - Bồ Đào Nha		Research Institute of the "Hospital de la Santa Creu i Sant Pau"	- Bổ sung đầy đủ hồ sơ phần báo cáo và phụ lục bằng tiếng Anh hoặc tiếng Việt để thẩm định. - Bổ sung tên, chữ ký và ngày ký của nghiên cứu viên chính, nghiên cứu viên phụ trách lâm sàng, nghiên cứu viên phụ trách phân tích, người phụ trách quản lý số liệu và xử lý thông kê; danh sách các nghiên cứu viên khác tham gia nghiên cứu. - Bổ sung chứng chỉ GLP, GCP. - Bổ sung bản chấp thuận của Hội đồng đạo đức. - Bổ sung cỡ lô sản xuất; giải trình sự sai khác ngày sản xuất của thuốc thử trong biên bản. - Bổ sung lô sản xuất, ngày sản xuất, hạn dùng và nguồn gốc xuất xứ thuốc đối chứng. - Bổ sung kết quả tương đương về chất lượng giữa thuốc thử và thuốc đối chứng (kết quả định lượng thuốc thử, thuốc đối chứng; độ đồng đều hàm lượng; tương đương độ hòa tan giữa thuốc thử và thuốc đối chứng). - Bổ sung giá trị từng cá thể trong báo cáo người tình nguyện. - Bổ sung kết quả nghiên cứu pha lâm sàng. - Bổ sung đường biểu diễn giá trị chuyển log của nồng độ thuốc theo thời gian của từng người tình nguyện; bảng các thông số được động học của thuốc thử và thuốc đối chứng trên từng cá thể trong kết quả nghiên cứu pha phân tích. - Bổ sung các kết quả phân tích thống kê. - Bổ sung bản cam kết có dấu và chữ ký của nhà đăng ký/nhà tài trợ về việc thuốc thử dùng trong nghiên cứu và thuốc đăng ký lưu hành là một; mẫu giấy chấp thuận tình nguyện tham gia nghiên cứu.

TT	Mã hồ sơ	Tên thuốc, SĐK	Hàm lượng, quy cách	Cơ sở sản xuất	Thuốc đối chứng	Nơi thử nghiệm	Ý kiến Tổ chuyên gia
5	130/BE-14	Curam 250mg/5ml VN-17450-13	Amoxicillin (dưới dạng Amoxicilin trihydrate) 250mg/5ml; Acid clavulanic (dưới dạng Kali clavulanate) 62,5mg/5ml. Hộp 1 chai 7,5g bột để pha 60ml hỗn dịch.	Sandoz GmbH Biochemiestrasse 10, 6250 Kundl - Austria	Augmentan® forte dry suspension	GTF- Gesellschaft Fur Therapeutische Forschung mbH (Therapeutic Research Inc.).	- Bổ sung các chứng chỉ GCP và/hoặc GLP của cơ sở nghiên cứu; - Bổ sung tên nghiên cứu viên chính và tên nhà tài trợ; - Bổ sung cỡ lô sản xuất; kết quả tương đương về chất lượng giữa thuốc thử và thuốc đối chứng (kết quả định lượng thuốc thử, thuốc đối chứng; kết quả độ đồng đều hàm lượng; kết quả độ hòa tan; kết quả thử tương đương độ hòa tan giữa thuốc thử và thuốc đối chứng). - Bổ sung sắc ký đồ trong thẩm định phương pháp phân tích; sắc ký đồ phân tích mẫu người tình nguyện. - Bổ sung kết quả so sánh Tmax theo phương pháp thống kê phi tham số - Bổ sung bản cam kết có dấu và chữ ký của nhà đăng ký/nhà tài trợ về việc thuốc thử dùng trong nghiên cứu và thuốc đăng ký lưu hành là một; mẫu giấy chấp thuận tình nguyện tham gia nghiên cứu.

TT	Mã hồ sơ	Tên thuốc, SDK	Hàm lượng, quy cách	Cơ sở sản xuất	Thuốc đối chứng	Nơi thử nghiệm	Ý kiến Tổ chuyên gia
6	111/BE-14	Graftac 5mg VN-17969-14	Tacrolimus (dưới dạng tacrolimus monohydrat) 5mg Hộp 5 vỉ x 10 viên nang cứng	Sandoz Private Limited Plot No. 8-A/2 & 8-B, TTC Industrial Estate, Kalwe Block, Village-Dighe, Navi Mumbai 400708, India	Prograf 5mg Kapseln (Tacrolimus 5mg capsules)	Lambda Therapeutic Research Ltd	- Bổ sung các chứng chỉ GCP và/hoặc GLP của cơ sở nghiên cứu; - Bổ sung cỡ lô sản xuất; kết quả tương đương về chất lượng giữa thuốc thử và thuốc đối chứng (kết quả định lượng thuốc thử, thuốc đối chứng; kết quả độ đồng đều hàm lượng; kết quả độ hòa tan; kết quả thử tương đương độ hòa tan giữa thuốc thử và thuốc đối chứng). - Bổ sung một số phụ lục về lâm sàng: CRF người tình nguyện bỏ cuộc; CRF người tình nguyện có AE; Bảng thức ăn, đồ uống chuẩn của người tình nguyện; - Bổ sung báo cáo và sắc ký đồ gốc trong thẩm định phương pháp phân tích và trong phân tích mẫu người tình nguyện. - Bổ sung kết quả so sánh Tmax theo phương pháp thống kê phi tham số - Bổ sung bản cam kết có dấu và chữ ký của nhà đăng ký/nhà tài trợ về việc thuốc thử dùng trong nghiên cứu và thuốc đăng ký lưu hành là một; mẫu giấy chấp thuận tình nguyện tham gia nghiên cứu
7	114/BE-14	Graftac VN-17720-14	Tacrolimus (dưới dạng tacrolimus monohydrat) 1mg Hộp 5 vỉ x 10 viên nang cứng	Sandoz Private Limited Plot No. 8-A/2 & 8-B, TTC Industrial Estate, Kalwe Block, Village-Dighe, Navi Mumbai 400708, India	Prograf 5mg Kapseln (Tacrolimus 5mg capsules)	Lambda Therapeutic Research Ltd	Hồ sơ xin miễn thử cho hàm lượng 1mg (thiết kế tương đương sinh học cho hàm lượng 5mg theo hồ sơ 111/BE-14): Yêu cầu bổ sung tài liệu chứng minh: - Công thức bảo chế tỉ lệ. - Kết quả so sánh độ hòa tan của hai hàm lượng. - Được động học tuyến tính. Tài liệu áp dụng miễn thử tương đương sinh học cho hàm lượng này.

TT	Mã hồ sơ	Tên thuốc, SDK	Hàm lượng, quy cách	Cơ sở sản xuất	Thuốc đối chứng	Nơi thử nghiệm	Ý kiến Tổ chuyên gia
8	115/BE-14	Graftac VN-17968-14	Tacrolimus (dưới dạng tacrolimus monohydrat) 0,5mg Hộp 5 vỉ x 10 viên nang cứng	Sandoz Private Limited Plot No. 8-A/2 & 8-B, TTC Industrial Estate, Kalwe Block, Village-Dighe, Navi Mumbai 400708, India	Prograf (Tacrolimus 0,5mg capsules)	Lambda Therapeutic Research Ltd	Hồ sơ xin miễn thử cho hàm lượng 0,5mg (thiết kế tương đương sinh học cho hàm lượng 5mg theo hồ sơ 111/BE-14); Yêu cầu bổ sung tài liệu chứng minh: - Công thức bào chế tỉ lệ. - Kết quả so sánh độ hòa tan của hai hàm lượng. - Được động học tuyến tính. Tài liệu áp dụng miễn thử tương đương sinh học cho hàm lượng này.
9	113/BE-14	Micocept 500mg VN-17971-14	Mycophenolat mofetil 500mg Hộp 3 vỉ x 10 viên nén bao phim	Sandoz Private Limited Plot No. 8-A/2 & 8-B, TTC Industrial Estate, Kalwe Block, Village-Dighe, Navi Mumbai 400708, India	CellCept (Mycophenolate mofetil capsules 500mg)	Lambda Therapeutic Research Ltd	- Bổ sung các chứng chỉ GCP và/hoặc GLP của cơ sở nghiên cứu; - Giải thích lý do không phân tích chất chuyển hóa có hoạt tính chính Mycophenolic. - Bổ sung cỡ lô sản xuất; kết quả tương đương về chất lượng giữa thuốc thử và thuốc đối chứng (kết quả định lượng thuốc thử, thuốc đối chứng; kết quả độ đồng đều hàm lượng; kết quả độ hòa tan; kết quả thử tương đương độ hòa tan giữa thuốc thử và thuốc đối chứng). - Thiếu một số phụ lục trong báo cáo người tình nguyện: 16.2.7 và 16.3. - Bổ sung sắc ký đồ trong thẩm định phương pháp phân tích; phân tích mẫu người tình nguyện. - Bổ sung bản cam kết có dấu và chữ ký của nhà đăng ký/nhà tài trợ về việc thuốc thử dùng trong nghiên cứu và thuốc đăng ký lưu hành là một; mẫu giấy chấp thuận tình nguyện tham gia nghiên cứu

TT	Mã hồ sơ	Tên thuốc, SDK	Hàm lượng, quy cách	Cơ sở sản xuất	Thuốc đối chứng	Nơi thử nghiệm	Ý kiến Tổ chuyên gia
10	151/BE-14	Medaxetine 500mg VN-15976-12	Cefuroxime Axetil 500mg Cefuroxime Hộp 1 vỉ x 10 viên nén bao phim	Medochemie Ltd 1-10 Constantinoupolleos Street, 3011 Limassol, Cyprus	Zinnat 500mg	"Sf. Ioan Cel Nou" - Emergency Hospital - Suceava - Romania	- Giải trình việc chưa có thiết kế BE trong điều kiện đối hoặc bổ sung nghiên cứu BE trong điều kiện đối. - Bổ sung bản chấp thuận của Hội đồng đạo đức. - Bổ sung cỡ lô sản xuất; kết quả tương đương về chất lượng giữa thuốc thử và thuốc đối chứng (kết quả định lượng thuốc thử, thuốc đối chứng; kết quả độ đồng đều hàm lượng; kết quả độ hòa tan; kết quả thử tương đương độ hòa tan giữa thuốc thử và thuốc đối chứng). - Bổ sung bản cam kết có dấu và chữ ký của nhà đăng ký/nhà tài trợ về việc thuốc thử dùng trong nghiên cứu và thuốc đăng ký lưu hành là một.
11	112/BE-14	Micocept 250mg VN-17970-14	Mycophenolat mofetil 250mg Hộp 3 vỉ x 10 viên nang cứng	Sandoz Private Limited Plot No. 8-A/2 & 8-B, TTC Industrial Estate, Kalwe Block, Village- Dighe, Navi Mumbai 400708, India	CellCept (Mycophenolate mofetil capsules 250mg)	Lambda Therapeutic Research Ltd	- Bổ sung các chứng chỉ GCP và/hoặc GLP của cơ sở nghiên cứu; - Giải thích lý do không phân tích chất chuyển hóa có hoạt tính chính Mycophenolic. - Bổ sung cỡ lô sản xuất; kết quả tương đương về chất lượng giữa thuốc thử và thuốc đối chứng (kết quả định lượng thuốc thử, thuốc đối chứng; kết quả độ đồng đều hàm lượng; kết quả độ hòa tan; kết quả thử tương đương độ hòa tan giữa thuốc thử và thuốc đối chứng). - Bổ sung một số phụ lục về lâm sàng: CRF người tình nguyện bỏ cuộc; CRF người tình nguyện có AE; - Bổ sung sắc ký đồ gốc trong thẩm định phương pháp phân tích; phân tích mẫu người tình nguyện. - Giải thích lý do áp dụng khoảng tin cậy mở rộng (90% CI của Cmax, AUC0-t của chất mẹ là [1,08; 1,45] và [1,08 - 1,31]).

PHỤ LỤC 2. HỒ SƠ KHÔNG ĐẠT YÊU CẦU

(Ban hành kèm theo Công văn số 17155 /QLD-CL ngày 20/10 /2017 của Cục Quản lý Dược)

TT	Mã hồ sơ	Tên thuốc, SDK	Hàm lượng, quy cách	Cơ sở sản xuất	Thuốc đối chứng	Nơi thử nghiệm	Ý kiến Tổ chuyên gia
1	50/BE-15	Pretension Plus 80/12,5mg VN-18738-15	Telmisartan 80mg Hydrochlorothiazid e 12,5mg Hộp 3 vỉ x 10 viên nén	Dasan Medichem Co., Ltd 10, Wasan-ri, Dogo-myeon, Asan-si, Chungchengnam-do, 336-910, Korea	Micardis Plus tablet 40/12,5mg Boehringer Ingelheim Pharma GmbH&Co.KG. Binger Str. 173 55216 Ingelheim Germany	BioInfra Co., Ltd 7th F, Gyeonggi Bio-Center, 864-1, Iui-dong, Yeongtong-gu, Suwon city, Gyeonggi-do	Hồ sơ thiếu quá nhiều nội dung theo quy định Thông tư 08/2010/TT-BYT: phụ lục đề cương, phụ lục lâm sàng, báo cáo thẩm định phương pháp phân tích, phân tích dữ liệu...
2	49/BE-15	Pretension Plus 40/12,5mg VN-18737-15	Telmisartan 40mg Hydrochlorothiazid e 12,5mg Hộp 3 vỉ x 10 viên nén	Dasan Medichem Co., Ltd 10, Wasan-ri, Dogo-myeon, Asan-si, Chungchengnam-do, 336-910, Korea	Micardis Plus tablet 40/12,5mg Boehringer Ingelheim Pharma GmbH&Co.KG. Binger Str. 173 55216 Ingelheim Germany	BioInfra Co., Ltd 7th F, Gyeonggi Bio-Center, 864-1, Iui-dong, Yeongtong-gu, Suwon city, Gyeonggi-do	Hồ sơ thiếu quá nhiều nội dung theo quy định Thông tư 08/2010/TT-BYT: phụ lục đề cương, phụ lục lâm sàng, báo cáo thẩm định phương pháp phân tích, phân tích dữ liệu...